

УДК: [618.19-006.6:611.018.54]

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>

Ki-67, ER и PR в опухоли и антитела к эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови больных раком молочной железы

ГЛУШКОВ А.Н.¹, ПОЛЕНКО Е.Г.¹, МУН С.А.^{1*}, ГОРДЕЕВА Л.А.¹, КОСТЯНКО М.В.², АНТОНОВ А.В.³, БАЙРАМОВ П.В.³, ВЕРЖБИЦКАЯ Н.Е.³, КОЛПИНСКИЙ Г.И.^{4,5}

¹Институт экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН, г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия

³ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», г. Кемерово, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

⁵ГАОУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Выявить предполагаемые ассоциации маркера клеточной пролиферации Ki-67 в ER+/PR+ и ER-/PR- опухолях с индивидуальными соотношениями антител класса А против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2/IgA₁-Pg) в сыворотке крови больных раком молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Антитела против стероидных гормонов исследовали в сыворотке крови 432 здоровых женщин, 573 больных РМЖ I стадии и 639 больных РМЖ II–IV стадий с помощью ELISA. Ki-67, ER и PR в опухолях определяли иммуногистохимическим методом. Концентрацию эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови измеряли с помощью конкурентного иммуноферментного анализа.

Результаты. У здоровых женщин низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 обнаружены в 49,3% случаев, а высокие (> 1) – в 50,7%. У больных РМЖ I стадии с низким содержанием в опухоли Ki-67 < 14 низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 выявлены в 25,7%, а высокие – в 74,3% (p < 0,001; OR = 0,4 и OR = 2,8, соответственно). У больных РМЖ с высоким содержанием в опухоли Ki-67 > 30 IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 обнаружены в 17,1%, а IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 в 82,9% (p < 0,001; OR = 0,2 и OR = 4,7, соот-

ветственно). Различия между больными с низким и высоким содержанием в опухоли Ki-67 по удельному весу низких и высоких соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg были статистически значимыми (p = 0,03). У больных РМЖ I стадией с ER+/PR+ опухолями и низким содержанием Ki-67 < 14 низкие значения IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 встречались в 25,0%, а высокие – 75,0% (p < 0,001; OR = 0,3 и OR = 2,9, соответственно). У больных с ER+/PR+ опухолями и высоким содержанием Ki-67 > 30 IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 обнаружены в 12,9%, а IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 в 87,1% (p < 0,001; OR = 0,2 и OR = 6,6 соответственно). В этом случае различия между больными с Ki-67 < 14 и Ki-67 > 30 по удельному весу низких и высоких соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg были более значимыми (p = 0,009). У больных РМЖ I стадии с ER-/PR- опухолями с Ki-67 < 14 и Ki-67 > 30 различия по удельному весу низких и высоких соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg были не достоверными (p = 0,42). Удельный вес больных РМЖ с Ki-67 < 14 опухоли снижался, а Ki-67 > 30 возрастал при II–IV стадиях по сравнению с I стадией независимо от соотношений исследуемых антител.

Заключение. Индивидуальные соотношения IgA₁-E2/IgA₁-Pg могут служить предикторами пролиферативной активности опухоли у

Для цитирования:

Глушков А.Н., Поленко Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Байрамов П.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И. Ki-67, ER и PR в опухоли и антитела к эстрадиолу и прогестерону в сыворотке крови больных раком молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(3): 8-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>

*Корреспонденцию адресовать:

Мун Стелла Андреевна, 650065, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Глушков А. Н. и др.

больных ER+/PR+ РМЖ I стадии.

Ключевые слова: рак молочной железы, антитела, эстрадиол, прогестерон, рецепторы, Ki-67.

Источник финансирования

Министерство науки и образования Российской Федерации по государственному заданию

№ 0286-2022-0008 (проект VI.59.1.1 Программы фундаментальных научных исследований СО РАН).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORIGINAL RESEARCH

TUMOR Ki-67, ER AND PR, AND ANTIBODIES AGAINST ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN BREAST CANCER PATIENTS

ANDREY N. GLUSHKOV¹, ELENA G. POLENOK¹, STELLA A. MUN^{1*}, LYUDMILA A. GORDEEVA¹, MIKHAIL V. KOSTYANKO², ALEXANDER V. ANTONOV³, PAVEL V. BAYRAMOV³, NATALIA E. VERZHBITSKAYA³, GLEB I. KOLPINSKIY^{4,5}

¹Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

³Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁵Clinical Consulting and Diagnostic Center, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate the associations of cell proliferation marker Ki-67 in estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) positive (ER+/PR+) and negative (ER-/PR-) tumors with the ratio of antibodies against estradiol and progesterone (IgA₁-E2/IgA₁-Pg) in the serum of breast cancer (BC) patients.

Materials and Methods. Antibodies against steroid hormones were analyzed by ELISA in the serum of 432 healthy women and 1212 patients with BC (573 patients with I stage and 639 patients with II–IV stages). Expression of Ki-67, ER and PR in tumors was determined by immunohistochemical staining. Serum estradiol and progesterone were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In total, low IgA₁-E2/IgA₁-Pg (≤ 1) and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg (> 1) ratio were revealed in 49.3% and 50.7% of healthy women; in 25.7% and 74.3% of stage I BC patients with tumor Ki-67 < 14 ($p < 0.001$; OR = 0.4 and OR = 2.8, respectively),

and in 17.1% and 82.9% of stage I BC patients with tumor Ki-67 > 30 ($p < 0.001$; OR = 0.2 and OR = 4.7, respectively). The differences between patients with low and high tumor Ki-67 levels in relation to low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were statistically significant ($p = 0.03$). In stage I BC patients with ER+/PR+ and tumors with Ki-67 < 14 , low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were found in 25.0% and 75.0% cases ($p < 0.001$; OR = 0.3 and OR = 2.9, respectively). In stage I BC patients with ER+/PR+ and tumors with Ki-67 > 30 , low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were found in 12.9% and 87.1% cases ($p < 0.001$; OR = 0.2 and OR = 6.6, respectively). In patients with ER+/PR+ tumors, the differences between patients with low and high tumor Ki-67 levels in relation to low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were also statistically significant ($p = 0.009$). In patients with ER-/PR- tumors, the differences between patients with low and high Ki-67 levels in relation to low and high IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio were not revealed. The proportion of breast cancer pa-

◀ English

For citation:

Andrey N. Glushkov, Elena G. Polenok, Stella A. Mun, Lyudmila A. Gordeeva, Mikhail V. Kostyanko, Alexander V. Antonov, Pavel V. Bayramov, Natalia E. Verzhbitskaya, Gleb I. Kolpinskiy. Tumor Ki-67, ER and PR, and antibodies against estradiol and progesterone in breast cancer patients. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(3): 8-17. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-3-8-17>

***Corresponding author:**

Dr. Stella A. Mun, 10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation, E-mail: stellamun@yandex.ru

© Andrey N. Glushkov, et al.

tients with tumor Ki-67 > 30 increased from I to II–IV BC stages regardless of IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio.

Conclusion. IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio may serve as a predictor of tumor proliferative activity in stage I BC patients with ER⁺/PR⁺ tumors.

Keywords: breast cancer, antibodies, estradiol, progesterone, estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67.

Funding

Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state task No. 0286-2022-0008 (project VI.59.1.1 of the Program of Basic Research SB RAS).

Conflict of Interest

None declared.

Введение

Протеин Ki-67 является биомаркером клеточной пролиферации. Иммуногистохимический анализ Ki-67, рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER и PR) и рецептора эпидермального фактора роста (HER2) широко применяется в онкологической практике для определения клинико-патоморфологического подтипа рака молочной железы (РМЖ) с последующим выбором наиболее оптимальных вариантов лечения [1,2,3,4].

В связи с этим изучение участия внеклеточных факторов в регуляции экспрессии внутриклеточных маркеров канцерогенеза представляет особый интерес. Такие внеклеточные факторы могли бы служить предикторами возникновения определённого подтипа опухоли у здоровых женщин с высоким риском РМЖ для превентивной терапии (профилактики) или конверсии исходного подтипа опухоли в более злокачественный для коррекции первоначального варианта лечения больных РМЖ.

Ранее обнаружили, что превалирование индивидуальных уровней антител класса А, специфичных к эстрадиолу, над уровнями антител к прогестерону (IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1) ассоциировано с высоким риском возникновения РМЖ у здоровых женщин и с конверсией ER⁺ опухолей в ER⁻ у больных РМЖ со II–IV стадиями процесса по сравнению с I стадией [5]. Однако при этом не учитывалась степень злокачественности опухоли по уровню экспрессии Ki-67.

Цель исследования

Выявить предполагаемые ассоциации маркера клеточной пролиферации Ki-67 в ER⁺/PR⁺ и ER⁻/PR⁻ опухолях с индивидуальными соотношениями антител класса А против эстрадиола и прогестерона (IgA₁-E2/IgA₁-Pg) в сыворотке крови больных РМЖ.

Материалы и методы

В настоящем исследовании приняли участие 1644 женщины в постменопаузе. В исследуемую

группу были включены 1212 женщин с первично установленным диагнозом «инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа». Все женщины исследуемой группы впервые обратились в Кузбасский клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Согласно TNM классификации, у большинства женщин была выявлена I и II стадии заболевания (43,5% и 40,1% соответственно), III и IV стадии были выявлены у 14,9% и 1,4% женщин соответственно. Данные о рецепторном статусе опухоли (наличие/отсутствие эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов), а также о содержании маркера пролиферативной активности опухоли Ki-67 были взяты из протоколов патологоанатомического отделения. Медиана возраста всех женщин составила 64 года (интерквартильный размах 58–69). В группу сравнения были включены 432 условно здоровых женщины без патологии молочной железы. У здоровых женщин медиана возраста составила 57 лет (интерквартильный размах 53–61).

Объектом исследования послужила периферическая кровь, которую забирали в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2013 г.) и согласно с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.). Все женщины предоставили письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Идиотипические антитела класса А против эстрадиола (IgA₁-E2) и прогестерона (IgA₁-Pg) определяли методом неконкурентного иммуноферментного анализа по методике [5], где в качестве антигенов на пластике были иммобилизованы конъюгаты E2 или Pg с бычьим сывороточным альбумином. Уровни IgA₁-E2 и IgA₁-Pg выражали в условных единицах [6] и затем рассчитывали индивидуальные соотношения уровней IgA₁-E2/IgA₁-Pg.

Концентрацию стероидных гормонов (E2, Pg) определяли с помощью коммерческих на-

боров «ИммуноФА–Эстрадиол», «ИммуноФА–ПГ» («Иммунотех», г. Москва) согласно инструкции по применению.

Все полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения признаков оценивали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение признаков имело ненормальный характер, далее использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность вариации. Критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. Средние значения концентрации гормонов представлены в виде медианы (Me). Значения оптимальных порогов отсечения (cut-off value) индивидуальных соотношений антител были рассчитаны с помощью ROC-анализа [6]. Ассоциации исследуемых показателей с риском возникновения РМЖ оценивали с помощью величины отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости. Взаимосвязь между индивидуальными соотношениями антител и соотношениями стероидных гормонов оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

мосьвязь между индивидуальными соотношениями антител и соотношениями стероидных гормонов оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Сначала подтвердили ранее полученные результаты о предикторной роли индивидуального соотношения IgA_1-E2/IgA_1-Pg в определении риска возникновения РМЖ (таблица 1). Низкие значения $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ у больных РМЖ I стадии встречались реже, чем у здоровых женщин (21,6% против 49,3%), а высокие чаще (78,4% против 50,7%, $p < 0,001$). Значения OR составили соответственно 0,3 и 3,5. Выявленные особенности были характерными как для больных с ER-/PR- опухолями, так и для больных с ER+/PR+ опухолями. И хотя в последнем случае они оказались более выраженными, разница между позициями 2.1 и 2.2 была статистически не значимой ($p = 0,06$).

Группы Groups	Соотношение Ratio IgA_1-E2/IgA_1-Pg		χ^2 (p)	OR (95% CI) IgA_1-E2/IgA_1-Pg	
	≤ 1	> 1		≤ 1	> 1
	n / %	n / %			
1. Здоровые женщины Healthy women	213 / 49,3	219 / 50,7	–	–	–
2. Больные РМЖ I стадии Stage I breast cancer patients	124 / 21,6	449 / 78,4	83,3 ($< 0,001$)	0,3 (0,2–0,4)	3,5 (2,7–4,6)
2.1 ER-/PR-	21 / 30,0	49 / 70,0	8,3 (0,003)	0,4 (0,2–0,7)	2,3 (1,3–3,9)
2.2 ER+/PR+	83 / 19,4	344 / 80,6	79,5 ($< 0,001$)	0,3 (0,2–0,3)	3,9 (2,9–5,3)
χ^2 (p) 2.1–2.2, df = 1	3,4 (0,06)		–		
3.1 Ki-67 < 14	57 / 25,7	165 / 74,3	32,8 ($< 0,001$)	0,4 (0,2–0,5)	2,8 (2,0–4,0)
3.2 Ki-67 14–30	29 / 22,5	100 / 77,5	28,1 ($< 0,001$)	0,3 (0,2–0,5)	3,4 (2,1–5,3)
3.3 Ki-67 > 30	38 / 17,1	184 / 82,9	62,9 ($< 0,001$)	0,2 (0,1–0,3)	4,7 (3,2–7,0)
χ^2 (p) 3.1–3.2–3.3, df = 2	4,9 (0,09)		–		
χ^2 (p) 3.1–3.2, df = 1	4,8 (0,03)		–		

Таблица 1.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA_1-E2/IgA_1-Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ) I стадии в соответствии с содержанием в опухоли ER, PR и Ki-67.

Table 1.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA_1-E2/IgA_1-Pg ratio in the serum of healthy women and stage I breast cancer patients according to tumor ER/PR status and Ki-67 levels.

Затем исследовали искомые ассоциации IgA_1-E2/IgA_1-Pg с уровнями экспрессии Ki-67 в опухолях больных РМЖ I стадии. Удельный вес больных $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ снижался с 25,7% при уровнях Ki-67 < 14 до 17,1% при уровнях Ki-67 > 30 . Соответственно повышался удельный вес больных с $IgA_1-E2/IgA_1-Pg > 1$ – с 74,3% до 82,9%. Различие между позициями 3.1 и 3.3 оказалось статистически значимым ($p = 0,03$). При сопоставлении больных РМЖ со здоровыми женщинами значения OR снижались с 0,4 до 0,2 при $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ и повышались с 2,2 до 4,7 при $IgA_1-E2/IgA_1-Pg > 1$.

На втором этапе исследовали предполагаемые ассоциации IgA_1-E2/IgA_1-Pg с экспрессией Ki-67 отдельно у больных РМЖ I стадии с ER-/PR- и с ER+/PR+ опухолями в сопоставлении со здоровыми женщинами (таблица 2). Не обнаружили статистически значимых различий между здоровыми и больными с ER-/PR- опухолями и уровнями Ki-67 ≤ 30 (позиции 2.1 и 2.3) по удельному весу низких и высоких значений IgA_1-E2/IgA_1-Pg ($p = 0,42$ и $p = 0,96$ соответственно). В то же время ER-/PR- опухоли с Ki-67 > 30 встречались у больных с $IgA_1-E2/IgA_1-Pg \leq 1$ реже (25,5%), а у больных с $IgA_1-E2/IgA_1-Pg > 1$ чаще (78,4% против 50,7%, $p < 0,001$).

Таблица 2.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови здоровых женщин и больных раком молочной железы (РМЖ) I стадии в соответствии с содержанием в опухоли ER, PR в комбинации с Ki-67.

Table 2.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio in the serum of healthy women and stage I breast cancer patients according to tumor ER/PR status combined with Ki-67 levels.

Группы Groups	Соотношение Ratios IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg		χ ² (p)	OR (95% CI) IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg	
	≤ 1	> 1		≤ 1	> 1
	n / %	n / %			
1. Здоровые женщины Healthy women	213 / 49,3	219 / 50,7	–	–	–
2. Больные РМЖ ER ⁺ /PR ⁺ Breast cancer patients, ER ⁺ /PR ⁺					
2.1 Ki-67 < 14	4 / 33,3	8 / 66,7	0,64 (0,42)	0,5 (0,2–1,7)	1,9 (0,6–6,6)
2.2 Ki-67 14–30	5 / 45,5	6 / 54,5	0,01 (0,96)	0,9 (0,3–2,8)	1,2 (0,4–3,9)
2.3 Ki-67 > 30	12 / 25,5	35/74,5	8,7 (0,003)	0,4 (0,2–0,7)	2,8 (1,4–5,6)
χ ² (p) 2.1–2.2–2.3, df = 2	1,8 (0,42)		–		
χ ² (p) 2.1–2.3, df = 1	0,03 (0,86)		–		
3. Больные РМЖ ER ⁺ /PR ⁺ Breast cancer patients, ER ⁺ /PR ⁺					
3.1 Ki-67 < 14	45 / 25,0	135 / 75,0	39,8 (< 0,001)	0,3 (0,2–0,5)	2,9 (2,0–4,3)
3.2 Ki-67 14–30	19 / 19,0	81 / 81,0	29,1 (< 0,001)	0,2 (0,1–0,4)	4,1 (2,4–7,1)
3.3 Ki-67 > 30	19 / 12,9	128 / 87,1	58,9 (< 0,001)	0,2 (0,1–0,3)	6,6 (3,9–11,0)
χ ² (p) 3.1–3.2–3.3, df = 2	7,6 (0,02)		–		
χ ² (p) 3.1–3.2, df = 1	6,7 (0,009)		–		

1 чаще (74,5%), чем у здоровых женщин (позиция 2.3, $p = 0,003$). Соответствующие значения OR в позиции 2.3 составили 0,4 и 2,8 для низких и высоких значений IgA₁-E2/IgA₁-Pg.

У больных РМЖ I стадии с IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 удельный вес ER+/PR+ опухолей снижался с 25,0% до 12,9% при уровнях Ki-67 < 14 до Ki-67 > 30 (позиции 3.1 и 3.3). Соответственно повышался удельный вес больных с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 с 75,0 до 87,1% ($p = 0,009$). Во всех трёх случаях различия со здоровыми женщинами были статистически значимыми ($p < 0,001$). Значения OR снижались с 0,3 до 0,2 при IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 и повышались с 2,9 до 6,6 при IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 .

Исследование ассоциаций IgA₁-E2/IgA₁-Pg с прогрессией РМЖ начали с анализа экспрессии в опухоли стероидных рецепторов и Ki-67 у больных II–IV стадий в сравнении с больными I стадией без учёта индивидуальных особенностей содержания указанных антител в сыворотке крови (таблица 3). Оказалось, что удельный вес больных с содержанием в опухоли Ki-67 < 14 выше, а

с высокими Ki-67 > 30 ниже при наличии в опухоли ER и PR, чем при их отсутствии, как при I так и при II–IV стадиях РМЖ ($p < 0,001$).

Вместе с тем снижение удельного веса опухолей с Ki-67 < 14 и повышение удельного веса опухолей с Ki-67 > 30 у больных с ER-/PR- опухолями при II–IV стадиях по сравнению с I стадией (строка 1) было статистически недостоверным ($p = 0,11$), в то время как аналогичное сравнение больных с ER+/PR+ опухолями (строка 2) показало высокую статистическую значимость ($p < 0,001$).

После этого провели такой же анализ с учётом низких и высоких значений индивидуальных соотношений исследуемых антител (таблица 4). У больных РМЖ с ER-/PR- опухолями не выявили статистически значимых различий как при сравнении по низким и высоким значениям IgA₁-E2/IgA₁-Pg ($p = 0,42$ и $p = 0,79$), так по сопоставлению I и II–IV стадий ($p = 0,31$ и $p = 0,25$).

У больных РМЖ с ER+/PR+ опухолями снижение удельного веса опухолей с Ki-67 < 14 при II–IV стадиях по сравнению с I стадией и

Таблица 3.

Число (n) и частота встречаемости (%) ER-/PR- и ER+/PR+ опухолей с разным уровнем Ki-67 у больных раком молочной железы (РМЖ) I стадии и II–IV стадий.

Table 3.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of ER-/PR- and ER+/PR+ tumors with different Ki-67 levels in stage I and stages II–IV breast cancer patients.

Группа Group	Больные РМЖ I стадии Stage I breast cancer patients			Больные РМЖ II–IV стадии Stages II–IV breast cancer patients			χ^2 (p) df = 2
	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
ER-/PR-	12 / 17,1	11 / 15,7	47 / 67,1	15 / 8,8	21 / 12,3	135 / 78,9	4,5 (0,11)
ER+/PR+	180 / 42,2	100 / 23,4	147 / 34,4	128 / 27,4	104 / 22,2	236 / 50,4	27,7 ($< 0,001$)
χ^2 (p), df = 1	27,8 ($< 0,001$)			43,2 ($< 0,001$)			–

Соотношение Ratio	Больные РМЖ I стадии Stage I breast cancer patients			Больные РМЖ II–IV стадии Stages II–IV breast cancer patients			χ^2 (p) df = 2
	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	Ki-67 < 14	Ki-67 14–30	Ki-67 > 30	
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	
ER+ / PR+							
1.1 IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg ≤ 1	4 / 19,0	5 / 23,8	12 / 57,2	4 / 11,8	4 / 11,8	26 / 76,5	2,3 (0,31)
1.2 IgA ₁ -E2/IgA ₁ -Pg > 1	8 / 16,3	6 / 12,2	35 / 71,4	11 / 8,0	17 / 12,4	109 / 79,6	2,7 (0,25)
χ^2 (p) 1.1–1.2, df = 2	1,8 (0,42)			0,5 (0,79)			–
χ^2 (p), df = 5	5,4 (> 0,05)						–
ER+ / PR–							
2.1 IgA ₁ -E2/IgA-Pg ≤ 1	45 / 54,2	19 / 22,9	19 / 22,9	35 / 30,4	31 / 27,0	49 / 42,6	12,5 (0,002)
2.2 IgA ₁ -E2/IgA-Pg > 1	135 / 39,2	81 / 23,5	128 / 37,2	93 / 26,3	73 / 20,7	187 / 53,0	19,1 (< 0,001)
χ^2 (p) 2.1–2.2, df = 2	7,6 (0,02)			3,9 (0,14)			–
χ^2 (p), df = 5	14,5 (< 0,05)						–

Таблица 4.

Число (n) и частота встречаемости (%) низких (≤ 1) и высоких (> 1) значений индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови больных раком молочной железы (РМЖ) I и II–IV стадий с ER+/PR– и ER+/PR+ опухолями с разными уровнями Ki-67.

Table 4.

Absolute numbers (n) and prevalence (%) of low (≤ 1) and high (> 1) IgA₁-E2/IgA₁-Pg ratio in the serum of stage I and stages II–IV breast cancer patients according to different Ki-67 levels.

соответственное повышение удельного веса опухолей с Ki-67 > 30 имело место как при низких значениях IgA₁-E2/IgA₁-Pg ($p = 0,002$), так и при высоких ($p < 0,001$).

Вместе с тем удельный вес больных с IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 и опухолями с Ki-67 < 14 при I стадии снижался ко II–IV стадиям больше (с 54,2% до 30,4%), чем у больных с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 (с 39,2% до 26,3%). Соответственно более выраженная разница между больными с I стадией и II–IV стадией по удельному весу опухолей с Ki-67 > 30 имела место при IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 (22,9% против 42,6%) по сравнению с больными с IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 (37,2% против 53,0%). Эти различия подтверждаются статистически значимой разницей при сравнении строк 2.1 и 2.2 ($df = 5$, $p < 0,05$).

Для выяснения возможных механизмов ассоциации IgA₁-E2/IgA₁-Pg с Ki-67 исследовали индивидуальные соотношения гормонов E2/Pg в сыворотках крови здоровых женщин и больных РМЖ. У здоровых женщин обнаружили прямые корреляционные связи между E2/Pg (y) и IgA₁-E2/IgA₁-Pg (x): $y = 0,037x + 0,22$ ($r_s = 0,39$, $p < 0,0001$). У больных РМЖ искомые взаимосвязи отсутствовали ($r_s = 0,4$, $p = 0,44$). Ме (Q_{25} – Q_{75}) E2/Pg у здоровых женщин оказались значительно ниже, чем у больных РМЖ I стадией и II–IV стадиями: 0,22 (0,08–0,34) против 0,29 (0,15–0,49) и против 0,31 (0,17–0,56) с уровнями статистической значимости $p = 0,0002$ и $p < 0,0001$, соответственно.

Обсуждение

В связи с повсеместным ростом заболеваемости РМЖ проблема его профилактики становится

все более острой. Клинические испытания селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов показали перспективность их применения в качестве превентивных средств [7,8,9,10]. Важной задачей в развитии этого направления является диагностика первоначального риска возникновения РМЖ. Эффективными предикторами наследственного РМЖ признаны молекулярно-генетические маркеры канцерогенеза, полиморфные варианты генов BRCA, PALB, CHEK и другие [11]. Поиск предикторов мультифакторных ненаследственных форм РМЖ с учётом возможности превентивного применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов представляется не менее актуальным [12,13,14]. В этом отношении исследование антител, участвующих в малигнизации нормальных клеток молочной железы опосредованно через стероидные рецепторы, может оказаться полезным в решении обозначенной проблемы.

В настоящей работе впервые обнаружены ассоциации аутологичных антител класса А против стероидных гормонов с уровнем экспрессии маркера пролиферативной активности опухоли – протеина Ki-67 у больных РМЖ. Превалирование индивидуальных уровней антител против E2 над уровнями антител против Pg (IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1) встречалось чаще у больных РМЖ I стадии с уровнем в опухоли Ki-67 > 30, чем у больных с уровнем Ki-67 < 14. И наоборот, у больных с низкими значениями индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg ≤ 1 опухоли с высоким содержанием Ki-67 > 30 встречались реже, чем у больных с низким уровнем Ki-67 < 14 ($p = 0,03$).

По сравнению со здоровыми женщинами риск возникновения РМЖ с высоким содержа-

нием в опухоли Ki-67 > 30 возрастал значительно больше (OR = 4,7), чем с низким содержанием Ki-67 < 14 (OR = 2,8) при высоких значениях индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1.

Эти особенности были характерными только для больных РМЖ I стадии с одновременной экспрессией в опухоли рецепторов к стероидным гормонам (ER+/PR+). При высоких значениях IgA₁-E2/IgA₁-Pg > 1 опухоли с высоким содержанием Ki-67 > 30 встречались чаще, чем с низким содержанием Ki-67 < 14. Выявленные различия оказались ещё более статистически значимыми (p = 0,009). И по сравнению со здоровыми женщинами риск возникновения РМЖ I стадии с Ki-67 > 30 был выше (OR = 6,6), чем с Ki-67 < 14 (OR = 2,9).

Подобные ассоциации IgA₁-E2/IgA₁-Pg с частотой возникновения опухолей с низким и высоким содержанием Ki-67 при отсутствии рецепторов к стероидным гормонам (ER-/PR-опухоли) не были обнаружены (p = 0,42 в аналогичных сравнениях).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антитела против стероидных гормонов принимают участие во внеклеточной регуляции пролиферативной активности злокачественных клеток при возникновении РМЖ, а также о том, что это участие реализуется через стероидные рецепторы. Наиболее вероятным механизмом иммунорегуляции пролиферативной активности клеток-мишеней представляется влияние указанных антител на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови. Ранее в многочисленных экспериментах было установлено, что повышение уровня антител против стероидных гормонов после иммунизации животных сопровождается возрастанием концентрации самих гормонов в сыворотке крови [15,16,17,18]. Полученные нами предварительные результаты на небольших выборках показали прямые взаимосвязи индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg с индивидуальными соотношениями E2/Pg в сыворотке крови здоровых женщин, но не у больных РМЖ [19].

В настоящей работе на более представительных выборках обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь E2/Pg с IgA₁-E2/IgA₁-Pg (rs = 0,39, p < 0,0001) у здоровых женщин, но не у больных РМЖ I стадии (rs = 0,04, p = 0,44). Медианы E2/Pg у больных РМЖ I стадии и II–IV стадий (0,29 и 0,31) были значительно выше, чем у здоровых женщин (0,22; с p = 0,0002 и p

< 0,0001, соответственно). Таким образом, подтвердили предположение о том, что превалирование уровня аутологических антител против E2 над уровнями антител против Pg приводит к повышению индивидуальных соотношений E2/Pg в сыворотке крови здоровых женщин и к стимуляции пролиферации ER+/PR+ клеток-мишеней, что проявляется в высокой вероятности возникновения ER+/PR+ опухолей с высоким содержанием Ki-67. И наоборот, превалирование уровня антител против Pg над уровнями антител против E2 приводит к повышению индивидуальных соотношений Pg/E2, торможению пролиферации ER+/PR+ клеток-мишеней и проявляется в низкой вероятности возникновения ER+/PR+ опухолей с высоким содержанием Ki-67. Полученный результат соответствует данным экспериментов *in vitro* по угнетению E2 – индуцированной пролиферации ER+ опухолевых клеток с помощью Pg [20].

Сопоставление статуса стероидных рецепторов с содержанием Ki-67 в опухоли показало следующее. Низкое содержание Ki-67 < 14 встречалось чаще, а высокое реже в ER+/PR+ опухолях, чем в ER-/PR- (p < 0,001). Такая закономерность была характерна как для больных РМЖ I стадии, так и для II–IV стадий. Это свидетельствует о том, что низкая пролиферативная активность опухолевых клеток была ассоциирована с наличием стероидных рецепторов, а высокая – с их отсутствием.

В то же время низкие уровни Ki-67 < 14 обнаружены у больных РМЖ II–IV стадий РМЖ реже, чем при I стадии, а высокие, наоборот, чаще только при одновременной экспрессии стероидных рецепторов (ER+/PR+, (p < 0,001), но не в случаях с отсутствием ER и PR (p = 0,11).

Таким образом, изначально высокая пролиферативная активность опухолевых клеток (при I стадии) сохранялась и при распространённых опухолях (при II–IV стадиях) в отсутствие ER и PR. А повышение пролиферативной активности опухоли во II–IV стадиях по сравнению с I стадией было обусловлено изначально низким содержанием Ki-67 < 14 в ER+/PR+ опухолях.

Не обнаружили значимых различий по удельному весу низких и высоких значений содержания Ki-67 между пациентками РМЖ I и II–IV стадиями заболевания с ER-/PR- опухолями как с низкими, так и с высокими соотношениями IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови (p = 0,31 и p = 0,25 соответственно). У больных с ER+/PR+ опухолями имело место снижение

удельного веса Ki-67 < 14 и повышение Ki-67 > 30 опухолей при II–IV стадиях процесса по сравнению с I стадией как при низких, так и при высоких соотношениях IgA₁-E2/IgA₁-Pg ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно).

В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что антитела против стероидных гормонов принимают участие только в начальных этапах канцерогенеза молочной железы, но не в последующих. Превалирование IgA₁-E2 над IgA₁-Pg у здоровых женщин ассоциировано с максимально высоким риском возникновения ER+/PR+ опухолей с высоким содержанием Ki-67, очевидно, за счёт повышения содержания в сыворотке E2 и снижения Pg. Прогрессия РМЖ, сопровождающаяся повышением содержания в опухоли Ki-67, происходит на фоне уже повышенных на I стадии концентраций E2 и понижением Pg и не зависит от индивидуальных соотношений IgA₁-E2/IgA₁-Pg в сыворотке крови.

Заключение

Поскольку пролиферативная активность РМЖ зависит от экспрессии стероидных рецепторов, как подтверждено в настоящей работе, предлагается в дальнейшем исследовать взаимосвязи анти-идиотипических антител к E2 и Pg с содержанием в опухоли Ki-67. Анти-идиотипические антитела по определению способны связываться с поверхностными ER и

PR и выполнять роль агонистов или антагонистов E2 и Pg, и их содержание в сыворотке крови здоровых женщин ассоциировано с риском возникновения ER+/PR+ РМЖ [21]. Предполагается, что совокупный анализ идиотипических и анти-идиотипических антител, специфичных к стероидным гормонам, позволит уточнить их совместное влияние на малигнизацию нормальных клеток молочной железы и возрастание пролиферативной активности опухоли в процессе её прогрессии. С практической точки зрения будет определена информативность такого анализа в доклинической диагностике злокачественности РМЖ.

Благодарности

Авторы благодарят академика Л. И. Иванову за поддержку выбранного направления исследований, а также сотрудников лаборатории иммунохимии Института экологии человека ФИЦ УУХ СО РАН Аносову Т. П., Аносову М. П., Гурова Е. А., Чернокульскую К.С. за техническую поддержку настоящей работы.

Acknowledgements

The authors thank Academician Ivanova L.I. for the support of the chosen research direction and also thank assistants of Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry SB RAS: Anosova T.P., Anosov M.P., Gurov E.A., and Chernokulskaia K.S. for the technical support of this work.

Литература :

1. Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
2. Nielsen T.O., Leung S.C.Y., Rimm D.L., Dodson A., Acs B., Badve S., Denkert C., Ellis M.J., Fineberg S., Flowers M., Kreipe H.H., Laenkholm A.V., Pan H., Penault-Llorca F.M., Polley M.Y., Salgado R., Smith I.E., Sugie T., Bartlett J.M.S., McShane L.M., Dowsett M., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
3. Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J. Clin. Transl. Pathol.* 2022;2(2):53-56 <https://doi.org/10.14218/jcpt.2022.00012>
4. Brown J., Scardo S., Method M., Schlauch D., Misch A., Picard S., Hamilton E., Jones S., Burris H., Spigel D. A real-world retrospective study of the use of Ki-67 testing and treatment patterns in patients with HR+, HER2- early breast cancer in the United States. *BMC Cancer.* 2022;22(1):502. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09557-6>
5. Поленок Е.Г., Мун С.А., Гордеева Л.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Колпинский Г.И., Глушков А.Н. Ассоциации антител, специфичных к бензо[а]пирену, эстрадиолу и прогестерону, с эстрогеновыми рецепторами в опухолевой ткани при раке молочной железы. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2022;7(1):53-63.
6. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev. Vet. Med.* 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
7. Visvanathan K., Hurley P., Bantug E., Brown P., Col N.F., Cuzick J., Davidson N.E., Decensi A., Fabian C., Ford L., Garber J., Katapodi M., Kramer B., Morrow M., Parker B., Runowicz C., Vogel V.G. 3rd, Wade J.L., Lippman S.M. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(23):2942-2962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3122>
8. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag. Res.* 2014;6:423-430. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S55219>
9. Vogel V.G. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educl. Book.* 2014:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
10. Hernandez C., Ortega-Morillo B., Tapia M., Moragón S., Martínez M.T., Eroles P., Garrido-Cano I., Adam-Artigues A., Lluch A., Bermejo B., Cejalvo J.M. Oral Selective Estrogen Receptor Degraders (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):7812. <https://doi.org/doi: 10.3390/ijms22157812>
11. Archer S., Fennell N., Colvin E., Laquindanum R., Mills M., Dennis R., Stutzin Donoso F., Gold R., Fan A., Downes K., Ford J., Antoniou A.C., Kurian A.W., Evans D.G., Tischkowitz M. Personalised Risk Prediction in Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Protocol for a Multi-Centre Randomised Controlled Trial. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2716. <https://doi.org/10.3390/cancers14112716>
12. Padamsee T.J., Wills C.E., Yee L.D., Paskett E.D. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer*

- Res. 2017;19(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0826-5>
13. Juraskova I, Bonner C. Decision aids for breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):106. <https://doi.org/10.1186/bcr3479>
 14. Ropka M.E., Keim J., Philbrick J.T. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(18):3090-3095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8077>
 15. Rawlings N.C., Kennedy S.W., Henricks D.M. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology.* 1979;12(3):139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
 16. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J. Reprod. Fertil.* 1980;58(1):213-218. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
 17. Rosenberg M., Amir D., Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology.* 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
 18. Bochkansl R., Thie M., Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem.* 1989;33(3):349-355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
 19. Glushkov A.N., Polenok E.G., Gordeeva L.A., Mun S.A., Kostyanko M.V., Antonov A.V., Verzhbitskaya N.E., Vafin I.A. Immuno-hormonal network in postmenopausal women: disturbance in breast cancer patients. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2021;46(1):68-75. <http://doi.org/10.5114/ceji.2021.104462>
 20. Mohammed H., Russell I.A., Stark R., Rueda O.M., Hickey T.E., Tarulli G.A., Serandour A.A., Birrell S.N., Bruna A., Saadi A., Menon S., Hadfield J., Pugh M., Raj G.V., Brown G.D., D'Santos C., Robinson J.L., Silva G., Launchbury R., Perou C.M., Stingl J., Caldas C., Tilley W.D., Carroll J.S. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
 21. Polenok E.Г., Гордеева Л.А., Мун С.А., Костянко М.В., Антонов А.В., Вержбицкая Н.Е., Байрамов П.В., Колпинский Г.И., Вафин И.А., Глушков А.Н. Кооперативное участие идиотипических и антиидиотипических антител в стероид-зависимом химическом канцерогенезе. *Российский иммунологический журнал.* 2023;25(1):35-48. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-COI>

References:

1. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, Cronin KA. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
2. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm AV, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley MY, Salgado R, Smith IE, Sugie T, Bartlett JMS, McShane LM, Dowsett M, Hayes DF. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):808-819. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa201>
3. Hacking S.M., Wang Y. Practical Issues of Ki-67 Evaluation in Breast Cancer Clinical Practice. *J. Clin. Transl. Pathol.* 2022;2(2):53-56 <https://doi.org/10.14218/jcpt.2022.00012>
4. Brown J, Scardo S, Method M, Schlauch D, Misch A, Picard S, Hamilton E, Jones S, Burris H, Spigel D. A real-world retrospective study of the use of Ki-67 testing and treatment patterns in patients with HR+, HER2- early breast cancer in the United States. *BMC Cancer.* 2022;22(1):502. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09557-6>
5. Polenok EG, Mun SA, Gordeeva LA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Kolpinskiy GI, Glushkov AN. Associations of antibodies to benzo[a]pyrene, estradiol and progesterone with estrogen receptor phenotype in breast cancer tissue. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2022;7(1):53-63. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-1-53-63>
6. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver operating characteristic analysis for diagnostic test. *Prev Vet Med.* 2000;45:23-41. [https://doi.org/10.1016/S0167-5877\(00\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(00)00115-X)
7. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE, Decensi A, Fabian C, Ford L, Garber J, Katapodi M, Kramer B, Morrow M, Parker B, Runowicz C, Vogel VG 3rd, Wade JL, Lippman SM. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2942-2962. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.3122>
8. Sestak I. Preventative therapies for healthy women at high risk of breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2014;6:423-430. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S55219>
9. Vogel VG. Role of hormones in cancer prevention. *ASCO Educl Book.* 2014:34-40. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.34
10. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, Garrido-Cano I, Adam-Artigues A, Lluch A, Bermejo B, Cejalvo JM. Oral Selective Estrogen Receptor Degradable (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7812. <https://doi.org/doi:10.3390/ijms22157812>
11. Archer S, Fennell N, Colvin E, Laquindanum R, Mills M, Dennis R, Stutzin Donoso F, Gold R, Fan A, Downes K, Ford J, Antoniou AC, Kurian AW, Evans DG, Tischkowitz M. Personalised Risk Prediction in Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Protocol for a Multi-Centre Randomised Controlled Trial. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2716. <https://doi.org/10.3390/cancers14112716>
12. Padamsee TJ, Wills CE, Yee LD, Paskett ED. Decision making for breast cancer prevention among women at elevated risk. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0826-5>
13. Juraskova I, Bonner C. Decision aids for breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):106. <https://doi.org/10.1186/bcr3479>
14. Ropka ME, Keim J, Philbrick JT. Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3090-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.8077>
15. Rawlings NC, Kennedy SW, Henricks DM. The active immunization of the cyclic ewe against an estrone protein conjugate. *Theriogenology.* 1979;12(3): 139-151. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(79\)90080-3](https://doi.org/10.1016/0093-691X(79)90080-3)
16. Elsaesser F. Effects of active immunization against oestradiol-17 beta, testosterone or progesterone on receptivity in the female rabbit and evaluation of specificity. *J Reprod Fertil.* 1980;58(1):213-218. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0580213>
17. Rosenberg M, Amir D, Folman Y. The effect of active immunization against progesterone on plasma concentrations of total and free progesterone, estradiol-17beta and LH in the cyclic ewe. *Theriogenology.* 1987;28(4):417-426. [https://doi.org/10.1016/0093-691X\(87\)90246-9](https://doi.org/10.1016/0093-691X(87)90246-9)
18. Bochkansl R, Thie M, Kirchner C.J. Active immunization of rabbits against progesterone: increase in hormone levels, and changes in metabolic clearance rates and in genital tract tissues. *Steroid Biochem.* 1989;33(3):349-355. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(89\)90323-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(89)90323-3)
19. Glushkov AN, Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Vafin IA. Immuno-hormonal network in postmenopausal women: disturbance in breast cancer patients. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(1):68-75. <http://doi.org/10.5114/ceji.2021.104462>
20. Mohammed H, Russell IA, Stark R, Rueda OM, Hickey TE, Tarulli GA, Serandour AA, Birrell SN, Bruna A, Saadi A, Menon S, Hadfield J, Pugh M, Raj GV, Brown GD, D'Santos C, Robinson JL, Silva G, Launchbury R, Perou CM, Stingl J, Caldas C, Tilley WD, Carroll JS. Progesterone receptor modulates ERα action in breast cancer. *Nature.* 2015;523(7560):313-317. <https://doi.org/10.1038/nature14583>
21. Polenok EG, Gordeeva LA, Mun SA, Kostyanko MV, Antonov AV, Verzhbitskaya NE, Bairamov PV, Kolpinskiy GI, Vafin IA, Glushkov AN. Cooperation of idiotypic and anti-idiotypic antibodies at the steroid-dependent chemical carcinogenesis. *Russian Journal of Immunology.* 2023;25(1):35-48. (In Russ). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1177-COI>

Сведения об авторах

Глушков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10)

Вклад в статью: обоснование цели, обсуждение результатов, написание рукописи, заключение.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Поленок Елена Геннадьевна, кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10)

Вклад в статью: сбор данных, выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Мун Стелла Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленинградский, д. 10)

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Гордеева Людмила Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека Федерального исследовательского центра угля и углехимии СО РАН (650065, Россия, г. Кемерово, Ленинградский пр-т, д. 10)

Вклад в статью: статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Костянко Михаил Владимирович, ведущий инженер кафедры органической химии Института фундаментальных наук ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Красная, д. 6)

Вклад в статью: выполнение исследований, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Антонов Александр Витальевич, заведующий онкологическим отделением №5, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Байрамов Павел Валерьевич, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-4649-5892

Вержбицкая Наталья Евгеньевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 35)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а), главный врач ГАУЗ «Клинический консультативно-диагностический центр им. И.А. Колпинского» (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр-т, д. 53/1)

Вклад в статью: предоставление клинических данных, обсуждение результатов.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Authors

Prof. Andrey N. Glushkov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8560-6719

Mrs. Elena G. Polenok, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed clinical laboratory analysis.

ORCID: 0000-0002-9368-2340

Dr. Stella A. Mun, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-5530-3469

Dr. Lyudmila A. Gordeeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology, Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (10, Leningradskiy Avenue, Kemerovo, 650065, Russian Federation)

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0001-5870-7584

Mr. Mikhail V. Kostyanko, Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Institute of Basic Sciences, Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data; performed clinical laboratory analysis.

ORCID: 0000-0003-0053-1752

Dr. Alexander V. Antonov, MD, Chief of Oncology Unit #5, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-0802-9759

Dr. Pavel V. Bayramov, MD, Chief of Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-4649-5892

Dr. Natalia E. Verzhbitskaya, MD, PhD, Pathologist, Pathology Unit, Kuzbass Clinical Oncology Dispensary (35, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3860-825X

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, DSc, Professor, Department of Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation); Chief Physician, Clinical Consulting and Diagnostic Center (53/1, Oktyabrskiy Avenue, Kemerovo, 650066, Russian Federation)

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-5526-2687

Статья поступила: 03.03.2023 г.

Received: 03.03.2023

Принята в печать: 30.08.2023 г.

Accepted: 30.08.2023

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution

CC BY 4.0.

CC BY 4.0.